

⑨日本国特許庁
公開特許公報

⑩特許出願公開
昭52-78866

⑪Int. Cl.²
C 07 D 327/04
G 01 N 21/06

識別記号

⑫日本分類
16 E 3
113 A 31

⑬内整理番号
6804-44
6807-49

⑭公開 昭和52年(1977)7月2日
発明の数 2
審査請求 有

(全 8 頁)

⑮オクタハロゲンフェノールスルホフタレイ
ン、その製法、それを含有する蛋白質検出用
診断剤

ドイツ連邦共和国マンハイム・
ネッカラウ・イム・ゼンタイヒ
31

⑯特 願 昭51-27019

⑰出 願 昭51(1976)3月12日
優先権主張 ⑯1975年3月12日 ⑯西ドイツ国
⑯P2510633.6

⑰出 願 人 ベーリンガー・マンハイム・ゲ
ゼルシヤフト・ミット・ベシユ
レンクテル・ハフツング
ドイツ連邦共和国マンハイム・
ヴァルトホーフ・ザントホーフ
エル・ストラーゼ112-132

⑯發 明 者 ヴァルター・リツタースドルフ
ドイツ連邦共和国マンハイム・
ヴァルトホーフ・カツセレル・
シユトラーゼ6

⑯代 理 人 弁護士 ローランド・ゾンデル
ホフ

同 ヴエルナー・ギュートライン

外1名

最終頁に続く

明細書

1. 発明の名称

オクタハロゲンフェノールスルホフタレイ
ン、その製法、それを含有する蛋白質検出用診
断剤

ジクロルフェノール-3', 4', 5', 6'-テト
ラクロルスルホフタレインを製造するため
に、公知方法で、相応する無水テトラハロゲ
ンゾールスルホカルボン酸とフェノール又
は2-ハロゲンフェノールとを反応させ、生
じるフェノールスルホフタレインを塩素化も
しくは臭素化することを特徴とする、オクタ
ハロゲンフェノールスルホフタレインの製法。

2. 特許請求の範囲

- オクタハロゲンフェノールスルホフタレイ
ン。
- 3', 3'', 5', 5''-テトラクロルフェノール
-3', 4', 5', 6'-テトラブロムスルホフタ
レインである、特許請求の範囲1項記載のオ
クタハロゲンフェノールスルホフタレイン。
- 3', 3''-ジブロム-5', 5''-ジクロルフェ
ノール-3', 4', 5', 6'-テトラクロルスル
ホフタレインである、特許請求の範囲1項記
載のオクタハロゲンフェノールスルホフタレ
イン。
- 3', 3'', 5', 5''-テトラクロルフェノール
-3', 4', 5', 6'-テトラブロムスルホフタ
レインもしくは3', 3''-ジブロム-5', 5''-

5. オクタハロゲンスルホフタレインから選択
した指示薬を含有し、少なくとも1種の、水
と混じらない線状又は分枝鎖のポリアロビレ
ングリコール(これはを他の低級オキシアル
キレン基を有していてもよい)を含有する
ことを特徴とする、蛋白質差を有するpH-指
示薬及び適当な緩衝物質で含浸されている吸
収能のある担体よりなる、液体中の蛋白質を
検出するための診断剤。

6. 指示薬として3', 3''-ジブロム-5', 5''-
ジクロルフェノール-3', 4', 5', 6'-テト
ラブロムスルホフタレインを含有する、特許

請求の範囲 5 項記載の診断剤。

7. 指示薬として 3', 3''-ジブロム-5', 5''-ジクロルフェノール-3, 4, 5, 6-テトラクロルスルホフタレインを含有する、特許請求の範囲 5 項記載の診断剤。
8. 付加的に適当な湿润剤、錯形成体、膨潤剤及び/又は粘着化剤を含有する、特許請求の範囲 5 項記載の診断剤。
9. 吸収性担体を適当に水からの緩衝物質で前含浸し、次いで残りの物質で有機溶剤から後含浸する、特許請求の範囲 5 項記載の診断剤の製法。

3 発明の詳細な説明

体液中に尿中の蛋白質の検出は、腎臓疾患の診断上重要である。従つて、尿中の蛋白質を検出測定するための迅速診断剤は、既に開発されている。この場合は大抵、緩衝物質及びいわゆる蛋白誤差-指示薬で含浸されている試験紙である。蛋白誤差-指示薬は、そのpK値が蛋白の存在で変動するpH-指示薬である。pK値が蛋白

質によつて移動する方向に応じて、緩衝液は、pK値の上では下で、特に、指示薬の変色領域から僅かに外れたpH値に調節するはずである。蛋白質不含の尿中に浸漬する際に僅かに着色した形で存在し、蛋白質の存在で多かれ少なかれ、完全に指示薬が著しく着色された形に変わり、これによつて敏感に変色するような指示薬が有利である。公知の蛋白誤差指示薬は、テトラブロムフェノールフタレインエチルエステル及びテトラブロムフェノールブルー(オクタブロムフェノールスルホフタレイン)である。文献中には、大抵は、添加物例えはアニオン性湿润剤、染料、無機硫酸塩及び類似物を使用する点でのみ異なり、一般に敏感な蛋白質検出を行なう一連の蛋白質試験紙が記載されている。

しかしながら、すべての公知の試験紙は、尿中に存在する医薬例えはキニーネ、キニジン、レゾキン(Resochin)及び他の塩素含有化合物の代謝物とも蛋白質と同様に反応する重大な欠点を有する。

従つて、本発明の特徴は、これら塩素含有化合物による障害が存在しないか又は無視しうる程度に少ないと試験紙を、公知試験紙に比べて蛋白質に対する検出感度を低めることなく、製造することであつた。

この特徴は、蛋白誤差を有するpH指示薬及び適当な緩衝物質で含浸された吸収能のある担体よりなる体液中の蛋白質を検出するための診断剤により解決され、これは、指示薬をオクタハロゲンスルホフタレインの群から選択し、少なくとも1種の水と混じらない液状又は分枝類のポリブロビレンクリコール(これはなお他のオキシアルキレン基を有していよい)を含有することによる。

吸収能のある担体としては、殊に沪紙がこれに該当するが、綿維フリース、アスベスト又は類似のものもこれに該当する。

当該種類のポリブロビレンクリコールは、特に、液状のポリブロビレンクリコール更に、ブロビレンオキサイドとエチレンオキサイド並び

に分枝した化合物とからのブロックポリマー(ここではブロビレンオキサイドが多価のアルコール例えはトリメチロールプロパン、グリセリン又はベンタエリスリットに付加重合し、場合によりなおエチレンオキサイドで変性されてい)である。これらポリブロビレンクリコールは、約500~1000の分子量を有する。

この種のポリブロビレンクリコールは、公知であり、種々異なる方法で工業的に、例えは潤滑油、水力学的液体、溶剤、ポリウレタン原料、湿润剤等として使用される。

本発明の作用は、予想できなかつたし、意想外であつた。それというのも、この群の水溶性の代表的なもの、例えは分子量約400のポリブロビレンクリコールは、この所望の意味では作用しないからである。

意外にも、所望の特性を有する試験紙は、本発明により、ポリブロビレンクリコールを用い、オクタハロゲンスルホフタレインの群からの蛋白誤差指示薬のみを用いて実施できる。他の

使用可能な蛋白質差指示薬例えはテトラブロムフェノールフタレインエチルエステルを用いること、尿素塩基とは反応しないが、蛋白質との反応も同様に著るしく弱められている試験紙が得られる。指示薬としては次のものがこれに該当する：

オクタブロムフェノールスルホフタレイン(テトラブロムフェノールブルー)、オクタクロルフェノールスルホフタレイン(テトラクロルフェノールブルー)並びに混合ハロゲン化物例えは $3', 3'', 5', 5''$ -テトラブロムフェノール- $3, 4, 5, 6$ -テトラクロルスルホフタレイン、 $3', 3'', 5', 5''$ -テトラクロルフェノール- $3, 4, 5, 6$ -テトラブロムスルホフタレイン及び $3', 3''$ -ジクロル- $5', 5''$ -ジブロムフェノール- $3, 4, 5, 6$ -テトラクロルスルホフタレイン。

最初の3種の化合物は文献公知であり、他の指示薬は新規であるが、公知方法により、例えは公知の無水テトラハロゲンベンゾールスルホ

カルボン酸とフェノール又は2-ハロゲンフェノールとのルイス酸もしくは塩化錫(IV)の存在での反応及び不活性有機溶剤での生じるフェノールスルホフタレインの塩素化又は臭素化により、例えは氷酢酸中での塩素もしくは臭素を用いて製造できる。

$3', 3'', 5', 5''$ -位に4個の塩素原子を有する指示薬が特に優れている。それというのは、この除蛋白質塩基による障害は、相応する臭素化された化合物におけるよりもなお弱いからである。

蛋白質試験紙は、できるだけ他のpH値を有する体液中に浸漬する際にも、pHを一定に保持する強い緩衝液を必要とし、従つて指示薬の変換は、明らかに蛋白質によるpK-値-移動に基づき、pH-値変化に基づくのではない。一般的に、スルホフタレイン-指示薬において緩衝液を指示薬のpH-変換領域より幾らか下のpH値に調節すると、指示薬は、完全に、確かに着色した酸性形で存在する。緩衝液のpH-値を指

示薬の変換領域内にする際に、非常に少量の蛋白質濃度に対して良好な感度が得られる。しかしながら、更に、尿中に浸漬した後に、指示薬の1部は既に変換し、負の色が少量の蛋白質着色と区別するのが困難である。

ところで、本発明のポリブロビレングリコールのもう1つの予想外の特性は、蛋白質に対する感度に著るしい影響を及ぼすことなしにこの当初指示薬変換を抑圧することである。

指示薬の変換領域とは、一般に純水中のpK-値より高いか又は低い各単位のpH領域である。本発明の蛋白質試験紙にとって、使用指示薬のpK-値より1.0単位低い～約0.5単位高いpH値を選択するのが有利である。これは $3.5 \sim 4.0$ の付近にあるので、使用可能なpH値は約pH $2.5 \sim$ 約pH 4.5 で充分である。より低い値では一般に、蛋白質反応を弱め、より高い値では、尿素塩基及び正常尿との反応を強める。有利なpH値は、指示薬以外に、本発明のポリブロビレングリコールの種類及びその他

の試薬に依り決まり、簡単な系統的試験により容易に測定でき、この際緩衝液のpH値及び量は、指示薬が蛋白質不含の尿中に浸漬された後になお純粹な酸性色を示すように変化される。

緩衝液としては、前記領域で良好な緩衝能を有するものすべて、即ち例えはクエン酸、リンゴ酸、酒石酸等これらアルカリ金属塩もしくはアンモニウム塩とからの混合物がこれに該当する。

本発明のポリブロビレングリコールが部分的に表面活性を有するとしても、良好な分配性に基づきなお慣用の界面活性剤を添加するのが有利である。ここで、特に、非イオン性の湿润化剤特にエトキシル化された脂肪アルコール及び1～4個のオキシエチレン基を有するフェノール類がこれに該当する。蛋白質反応を抑制する強酸性緩衝剤を用いて操作しない場合、アニオン性湿润剤は尿素塩基との反応を強め、カチオン性界面活性剤は、強い正の誤差指示反応をする。これらの双方の界面活性剤は従つて不適当

である。

もちろん、漏らした試験紙からの試薬の漏失を遅らせることのできる膨潤剤又は粘稠化剤をも添加することができ、この際、場合によつては、これらが緩衝物質と相容性であるか否かを検査すべきである。例えばヒドロキシエチル・及びヒドロキシプロピルセルロースも効を奏する。

更に、試薬に、なお錯形形成体、殊に硫酸マグネシウムを加えることもできる。

本発明によるポリプロピレンクリコール並びに他の成分は、含浸溶液 100 ml に対して次の量で使用される：

本発明のポリプロピレンクリコール

0.5 ~ 5 g 有利に 1 ~ 2 g

緩衝剤

1.0 ~ 3.0 g 有利に 1.5 ~ 2.0 g

指示薬

0.02 ~ 0.2 g 有利に 0.05 ~ 0.1 g

界面活性助剤 0.0 ~ 1.0 g 有利に 0.2 ~ 0.5 g

これら成分の溶剤としては、水中にすべての成分が溶ける低級アルコールとの混合物がこれ

に該当する。しかしながら差当り緩衝剤を水から前含浸し、次いで、残りの成分を有機溶液から後含浸することができる。

完成試験紙は、それ自体として使用できるか又は、公知方法で、クリップで挟むか又は有利にプラスチックと網目の細かい網との間に封入することができる。次に実施例につき本発明を詳説するが、この際尿素塩基の影響に対する効果は、その着色がアルブミン 5 % の含分（通常の析出の上限）を偽るキニーネの量を示すことにより説明される。即ち、この量が多い程、キニーネによる試験は少なく阻害される。他の尿素塩基例えばキニジン、レゾキン、ベンジダミン等による阻害は、キニーネによると同程度である。

例 1

尿紙〔シュライヒア・アンド・シュル (Schleicher & Schüll) 2316〕を順次に次の 2 溶液で含浸し、その都度 60 °C で乾燥せよ：

溶液 1

クエン酸・1水和物	2.0 g
アンモニア (2.5 % 水溶液)	約 1.0 ml
蒸溜水	全量 100 ml

溶液を 4.1 の pH 値に調節する。

溶液 2

3', 3'', 5', 5'' - テトラクロルフェノール - 3, 4, 5, 6 - テトラブロムスルホフタレン (pK = 3.9)	5.0 g
ポリプロピレンクリコール (平均分子量 1200) [ポリグリコール (Polyglykol) P1200 (R)]	2.0 g
メタノール	全量 100 ml

試験紙は正常尿と反応して黄色を示し、アルブミン含有尿と反応して増加性強度の緑色～青緑色を示す。

キニーネ約 1.00 % を含有する尿では、アルブミン 5 % を含有する尿と同様な緑色を示す。

同様な組成であるが、ポリプロピレンクリコ

ールを含まない試験紙は正常尿と反応して緑色を示す。アルブミン 5 % の緑色呈色は、その陰性呈色と確實に区別はできない。従つて、アルブミン 2.5 % の反応と比較し、キニーネ約 2.5 % は、既にこの蛋白質量を偽らせる。

市販の迅速試験の際に、キニーネ 2 ~ 5 % は既にアルブミン 5 % の存在を偽らせる。

例 2

尿紙 (シュライヒア・アンド・シュル 2316) を順次に次の 2 溶液で含浸し、60 °C で乾燥せよ。

溶液 1

クエン酸・1水和物	2.0 g
アンモニア (2.5 % 水溶液)	約 6 ml
蒸溜水	全量 100 ml

この溶液を 3.1 の pH 値に調節する。

溶液 2

3', 3'', 5', 5'', 3, 4, 5, 6 - オクタブロムフェノールスルホフタレン (テトラブロムフェノールブ	
---	--

ルー、 $pK = 3.6$) 50 ml
 ポリプロピレングリコール(平均分子量 2000)
 (ポリグリコール 2000®) 1 g
 ノニルフェノール(オキシエチレン基 1~2 個でエーテル化)[アンタロックス(Antarox)CO 210®] 0.4 g
 メタノール 全量 100 ml

この数万の溶液に半量の溶剤を加え、含浸の前に濃縮することができる。

試験紙は正常尿と反応して黄色を示し、アルブミン含有尿と反応して増加性強度の緑色を示す。

キニーネ約 50 mg を含有する尿は、アルブミン 5 mg を有する尿と同じ緑色を示す。

同様な組成であるが、ポリプロピレングリコールを有しない試験紙は、正常尿と反応して弱い緑色を示す。

キニーネ約 10 mg は、この試験紙でアルブミン 5 mg と偽らせる。

この試験紙の特性は、本質的に例 1 のそれと同じである。

b) 3', 3"-ジブロム-5', 5"-ジクロルフェノール-3, 5, 6-テトラクロルスルホフタレイン 50 mg
 デスマーフエン 7200 1 g
 メタノール 全量 100 ml

この試験紙の特性は、実質的に例 2 のそれと同じである。

c) 3', 3", 5', 5"-テトラブロムフェノール-3, 4, 5, 6-テトラクロルスルホフタレイン 50 mg
 デスマーフエン 7200® 1 g
 メタノール 全量 100 ml

この試験紙の特性は、実質的に例 2 のそれと同じである。

特開昭52-78866(5)
 オキシエーテル基 1~2 個でエーテル化されたノニルフェノール(アンタロックス CO 210)の代りに、オキシエチレン基 2 個でエーテル化されたヤシ油アルコール[ゲナボール(genapol)CO 200(R)] 0.4 g 又はオキシエチレン基 4 個でエーテル化されたトリプチルフェノール 0.2 g を用いて、実際に同じ試験紙が得られる。

例 3

伊紙(シユライヒア・アンド・シユル 2316)を、クエン酸二水素ナトリウム 1.5 g 水溶液($pH 3.5$)で前含浸させ、60°Cで乾燥させる。次の組成の溶液で後含浸させ、その後、その都度 60°C で乾燥させる:

a) 3', 3", 5', 5"-ジクロルフェノールスルホフタレイン

50 mg

第 1 表によるポリプロピレングリコ

ール 1 g
 メタノール 全量 100 ml

第 1 表

市販名	化学组成 (製造者の説明による)	平均ヒドロキ 分子量	シル数
ポリグリコール P 400®	線状ポリプロピレングリコール	4000	
デスマーフエン 7200®	エチレンオキシド基で変性された分枝ポリプロピレングリコール	3800	約 42
デスマーフエン 7100®	エチレンオキシド基で変性された分枝ポリプロピレングリコール	3100	約 42
デスマーフエン 3800®	部分分枝ポリプロピレングリコール	3500	約 46
デスマーフエン 3400®	エチレンオキシドで変性された分枝ポリプロピレングリコール	3000	約 56
ブルラコール (Pluracol) TPE 6542®	トリメチロールプロパンを基とし、エチレンオキサイドで変性されたポリプロピレングリコール	6300	約 27
ブルラコール TP 2540®	トリメチロールプロパンを基とする分枝ポリプロピレングリコール	2600	約 64
ブルラコール MK 73®	グリセリンを基とする分枝ポリプロピレングリコール	3800	約 29

ブルラコール トリメチロールプロパンを基 4500 約37
MK 92 (R) 緯とする分枝ホリプロビレン
グリコール

ブルロニツク 10%までエチレンオキサイ 3800
L 101 (R) ドで変性された線状ポリプロ
(Pluronic ビレングリコール
L 101)

例 4

この紙にシユライヒア・アンド・シユル 2316
) N 次の2浴液を順次に含浸させ、60°Cで乾
燥させる。

浴液 1

リンゴ酸 15 g

6N 奇性ソーダ 約16 ml

ヒドロキシエチルセルロース
(ナトロソル (Natrosol) 250G (R)) 2 g

蒸溜水 全量 100 ml

この浴液を pH 3.5 N 調節する。

浴液 2

テトラブロムフェノールブルー 0.6 g

ポリグリコール P 1200 (R) 3 g

クロロホルム

この試験紙の特性は実質的に例2のそれと同
じである。

例 5

3', 3"-ジクロルフェノール - 3, 4, 5, 6

- テトラクロルスルホフタレイン。

o-クロルフェノール 25.7 g (0.2モル)
をテトラクロル-o-スルホ安息香酸無水物 45
g (0.14モル)と混合し、塩化錫-(IV) 9
ml = 20.4 g を加え、攪拌下に油浴上で 120
~ 130°C に 12 時間加熱する。その後、過剰
のクロルフェノールを水蒸気と共に排除し、残
分を 4N 硫酸ナトリウム浴液中に数回溶かし、
塩酸で沈殿精製し最後に、冰酢酸から再結晶さ
せる。赤色の 3', 3"-ジクロルフェノール - 3
, 4, 5, 6 - テトラクロルスルホフタレイン
5.3 g (= 4.7%) が得られ、これは酢酸 1 モ
ルを含有し、融点 244 ~ 245°C を有する (分子
量: C₁₀H₈Cl₆O₅S · C₂H₄O₂ = 621.13)。

同様な方法で、o-ブロムフェノールを使用

する際に、3', 3"-ジブロムフェノール - 3,
4, 5, 6 - テトラクロルスルホフタレインが
得られ、これは冰酢酸から再結晶の後に、同様
に酢酸 1 モルで結晶させる。融点 172 ~ 173°C。

例 6

3', 3"-ジブロムフェノール - 3, 4, 5, 6
- テトラクロルスルホフタレイン

フェノール - 3, 4, 5, 6 - テトラクロル
スルホフタレイン 4.9 g (0.01モル) を冰酢
酸 50 ml 中に溶かし、20°Cで攪拌下に冰酢酸
50 ml 中の臭素 3.37 g の浴液 1.1 ml (= 0.04
グラム原子) を滴加する。3時間後攪拌し、生
じる結晶を吸引沪吸し、冰酢酸から再結晶させ
る。3', 3"-ジブロムフェノール - 3, 4, 5
6 - テトラクロルスルホフタレイン (融点

173 ~ 174°C), 3.9 g (= 5.5%) が得ら
れる。化合物は結晶 - 水酢酸 (分子量:
C₁₀H₈Br₂Cl₆O₅S · C₂H₄O₂ = 710.05) を含む。

例 7

3', 3"-ジブロム - 5', 5"-ジクロルフェノール
- 3, 4, 5, 6 - テトラスルホフタレイン
3', 3"-ジブロムフェノール - 3, 4, 5,
6 - テトラクロルスルホフタレイン 3.55 g
(0.005モル) を冰酢酸 50 ml 中に懸濁させる
。これに、攪拌下に冰酢酸 50 ml 中の塩素 0.94
g (0.025グラム原子) の浴液を徐々に加え
る。数時間攪拌の後に、3', 3"-ジブロム - 5'
, 5"-ジクロルフェノール - 3, 4, 5, 6
- テトラクロルスルホフタレインの無色結晶
(融点 265 ~ 268°C) 3.8 g (90.5%) が
得られる。この化合物は酢酸 2 モルを含む。
分子量 C₁₀H₈Br₂Cl₆O₅S · 2C₂H₄O₂ =
839.01

同じ物質は、3', 3"-ジクロルフェノール -
3, 4, 5, 6 - テトラクロルスルホフタレイン
(フェノール - 3, 4, 5, 6 - テトラクロ
ルスルホフタレインの塩素化により製造、收率
60%) の臭素化によつても製造できる。

例 8

3', 3", 5', 5" - テトラクロルフェノール - 3, 4, 5, 6 - テトラブロムスルホフタレインフェノール - 3, 4, 5, 6 - テトラブロムスルホフタレイン 13.8 g (0.02 モル) を氷酢酸 100 ml 中に懸濁させ、攪拌下に氷酢酸 30 ml 中の塩素 3.6 g (約 0.1 グラム原子) の溶液を室温で滴加する。数時間後攪拌し、生じた直かに着色した結晶を吸引沪取する。酢酸 / 水 9 : 1 からの再結晶の後に 3', 3", 5', 5" - テトラクロルフェノール - 3, 4, 5, 6 - テトラブロムスルホフタレイン 11 g (= 58.3 %) が得られる。無色結晶 酸点 203~204°C (分解)

化合物は酢酸 2 モルと H_2O 1 モルを有して結晶する ($C_{19}H_6Br_4Cl_4O_5S \cdot 2CH_3COOH \cdot H_2O$ の分子量 = 945.9)。

同様な方法でフェノール - 3, 4, 5, 6 - テトラクロルスルホフタレインから氷酢酸中での塩素化により 3', 3", 5', 5" - テトラクロルフェノール - 3, 4, 5, 6 - テトラクロルス

特開昭52-78866(7)
ルホフタレイン (融点 277~278°C) が得られる。化合物は、酢酸 1 モルを有して結晶する ($C_{19}H_6Cl_4O_5S \cdot C_2H_4O_2$ の分子量 = 690)。

代理人 弁護士 ローランド・ゾンデル 
(ほか 1 名)

第1頁の続き

②発明者 ヴォルフガング・ヴエルナー
ドイツ連邦共和国マンハイム・
フォーゲルシュタング・マイセ
ネル・ヴェーク 39

同 ハンス・ゲオルグ・ライ
ドイツ連邦共和国マンハイム・
ヴァルトホーフ・ヘルスフエル
ダーシュトラーセ 18
同 ペーター・リークマン
ドイツ連邦共和国マンハイム・
ヴァルトホーフ・シュテーゲル
ヴァルトヴェーク 10

手 線 補 正 書 (自発)

昭和 51 年 4 月 2 日

特許庁長官 殿

1. 事件の表示

昭和 51 年 特許願 第 27019 号

2. 発明の名称

オクタハロゲンフェノールスルホフタレイン、その製法、
それを含有する蛋白質検出用診断剤

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

名 称 ベーリンガー・マンハイム・ゲゼルシヤフト・ミット・
ベシュレンクテル・ハフツング

4. 代理 人 〒 100

住 所 東京都千代田区丸の内 3 丁目 3 番 1 号
新東京ビルディング 電話 (216) 5031-5555

氏 名 (0017) 弁護士 ローランド・ゾンデル 
(ほか 1 名)

5. 補正により増加する発明数 0

6. 補正の対象

明細書の特許請求の範囲及び発明の詳細を説明の機

7. 補正の内容

- 1) 特許請求の範囲を別紙のように補正する:
- 2) 明細書15頁4行の「ポリグリコール2000®」を「ポリグリコールP2000®」と補正する。

2. 特許請求の範囲

1. オクタハロゲンフェノールスルホフタレン
2. 3', 3'', 5', 5''-テトラクロルフェノール-3, 4, 5, 6-テトラブロムスルホフタレンである、特許請求の範囲1項記載のオクタハロゲンフェノールスルホフタレン
3. 3', 3''-ジブロム-5', 5''-ジクロルフェノール-3, 4, 5, 6-テトラクロルスルホフタレンである、特許請求の範囲1項記載のオクタハロゲンフェノールスルホフタレン
4. 3', 3'', 5', 5''-テトラクロルフェノール-3, 4, 5, 6-テトラブロムスルホフタレンもしくは3', 3''-ジブロム-5', 5''-ジクロルフェノール-3, 4, 5, 6-テトラクロルスルホフタレンを製造するために、公知方法で、相応する無水テトラハロゲンゾールスルホカルボン酸とフェノール又は2-ハロゲンフェノールとを反応させ、生

じるフェノールスルホフタレンを塩素化もしくは臭素化することを特徴とする、オクタハロゲンフェノールスルホフタレンの製法

5. オクタハロゲンスルホフタレンから選択した指示薬を含有し、少なくとも1種の、水と混じらない線状又は分枝鎖のポリ・プロピレングリコール（これはなお他の低級オキシアルキレン基を有していてもよい）を含有することを特徴とする、蛋白誤差を有するpH-指示薬及び適当な緩衝物質で含浸されている吸収能のある担体よりなる、体液中の蛋白質を検出するための診断剤

6. 指示薬として3', 3'', 5', 5''-テトラクロルフェノール-3, 4, 5, 6-テトラブロムスルホフタレンを含有する、特許請求の範囲5項記載の診断剤

7. 指示薬として3', 3''-ジブロム-5', 5''-ジクロルフェノール-3, 4, 5, 6-テトラクロルスルホフタレンを含有する、特許請求の範囲5項記載の診断剤

8. 付加的に適当な湿润剤、錯形成体、膨潤剤及び/又は粘稠化剤を含有する、特許請求の範囲5項記載の診断剤

9. 吸收性担体を差当り水からの緩衝物質で前含浸し、次いで残りの物質で有機溶剤から後含浸する、特許請求の範囲5項記載の診断剤の製法